

Information importante concernant la sécurité de LEMTRADA (alemtuzumab)

Restriction de l'indication, contre-indications et mesures de minimisation des risques supplémentaires

En accord avec Swissmedic, le laboratoire sanofi-aventis (suisse) souhaite vous informer des changements dans l'indication, les contre-indications et mesures de minimisation du risque suite aux conclusions de la révision du profil bénéfice/risque de Lemtrada.

Contexte

De nouveaux signaux de sécurité sont apparus lors de l'utilisation de Lemtrada post-commercialisation, dont des cas d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde, de neutropénie sévère (y compris fatale) et de thrombocytopénie sévère. Il existerait un lien de causalité entre Lemtrada et la survenue d'hémophilie A acquise, d'hépatite auto-immune et de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH). Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont également été rapportés chez des patients présentant d'autres facteurs de risque (traitement antérieur associé à un risque de LEMP).

Résumé des changements suite à la révision du profil bénéfice/risque de Lemtrada

- Restriction de l'indication: Lemtrada est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les patients adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR), malgré un traitement précédent, complet et bien conduit par au moins un traitement de fond.
 - Contre-indications supplémentaires: Hypertension non contrôlée; anamnèse mentionnant des dissections des artères cervico-encéphaliques ou un risque accru de dissections cervicales (syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Marfan, etc.); antécédents d'accident vasculaire cérébral; antécédents d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde; un risque accru de diathèse hémorragique (due à des anticoagulants par exemple).
- Lemtrada doit être administré dans un hôpital disposant d'un accès direct aux soins intensifs, d'équipements et de personnel disponibles pour prendre en charge de façon appropriée les chocs anaphylactiques, les réactions sévères à la perfusion, les ischémies myocardiques, les infarctus du myocarde, les effets indésirables cérébrovasculaires, les troubles auto-immuns et les infections.
- Compléments aux rubriques «Mises en garde et précautions» et «Événements indésirables»:

Auto-immunité

Le traitement par Lemtrada peut augmenter le risque de pathologies auto-immunes potentiellement sévères et mortelles. Durant l'utilisation post-commercialisation, des cas de patients développant plusieurs pathologies auto-immunes à la suite d'un traitement par Lemtrada ont été observés. Les patients développant une auto-immunité devraient subir des examens pour rechercher d'autres pathologies auto-immunes. Il convient donc de les informer des signes et symptômes de ces auto-immunités et de leur conseiller de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition. Patients et médecins doivent être informés de la survenue tardive potentielle de troubles auto-immuns après la période de surveillance de 48 mois.

Hémophilie A acquise

Des cas d'hémophilie A acquise (anticorps anti-facteur VIII) ont été signalés à la fois dans les essais cliniques et après la commercialisation. Chez tous les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'hémophilie A acquise, un bilan de coagulation incluant le temps de céphaline activée (TCA) doit être pratiqué.

Hépatite auto-immune (HAI)

Des cas d'hépatite auto-immune (y compris des cas mortels) avec insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe ont été signalés en post-commercialisation chez des patients traités par Lemtrada. Chez tous les patients présentant des signes cliniques ou des symptômes évoquant une atteinte hépatique, il faut mesurer rapidement les transaminases sériques et la bilirubine totale et interrompre le traitement par Lemtrada si nécessaire. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant le traitement initial et à des intervalles mensuels jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion.

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Durant l'utilisation post-commercialisation, des effets indésirables sévères, parfois fatals et imprévisibles ont été signalés au niveau de différents systèmes d'organes. Des cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire, d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire céré-

bral (y compris ischémique et hémorragique), de dissection artérielle cervico-céphalique (par ex. vertébrale, carotidienne) et de thrombocytopénie ont été signalés. De telles réactions

peuvent survenir à la suite de chacune des doses administrées. Dans la majorité des cas, le délai avant l'apparition était de 1 à 3 jours suivant la perfusion de Lemtrada.

Les instructions de perfusion suivantes sont destinées à réduire le risque de réactions sévères temporellement associées à la perfusion de Lemtrada:

Avant la perfusion	Pendant la perfusion	Après la perfusion
<p>Réaliser un ECG et mesurer les signes vitaux (notamment la fréquence cardiaque et la pression artérielle) lors de la visite initiale.</p> <p>Réaliser des analyses biologiques (hémogramme avec formule leucocytaire, transaminases sériques, créatinine sérique, test de la fonction thyroïdienne et analyse d'urine avec microscopie).</p>	<p>Surveiller au moins toutes les heures la fréquence cardiaque, la pression artérielle et l'état clinique général des patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Interrompre la perfusion en cas d'effet indésirable sévère, évaluer médicalement le patient et fournir un traitement approprié s'il y a lieu avant de reprendre le traitement. – Considérer d'interrompre définitivement la perfusion si le patient présente des symptômes cliniques suggérant une RLP sévère. 	<p>Observer afin de détecter d'éventuelles RLP pendant au moins 2 heures après la perfusion et prolonger autant que nécessaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> – En cas de symptômes cliniques suggérant une RLP sévère, surveiller étroitement jusqu'à leur disparition complète. – Informer les patients du potentiel d'apparition tardive de RLP et les inviter à signaler les symptômes et à consulter un service de soins approprié.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Au cours de l'utilisation post-commercialisation, des cas de LHH (y compris fatals) ont été signalés chez des patients traités par Lemtrada. La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique caractérisé par une inflammation systémique extrême associée à un taux de mortalité élevé si elle n'est pas diagnostiquée et traitée à un stade précoce. Les patients qui développent des manifestations précoces d'une activation immunitaire pathologique doivent être évalués immédiatement et un diagnostic de LHH doit être envisagé. Ils doivent être informés des signes et symptômes de LHH et de la période de son éventuelle apparition (dans un délai de quelques mois à quatre ans après le début du traitement).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Dans les études cliniques sur l'alemtuzumab chez des patients atteints de sclérose en plaques, aucun cas de LEMP n'a été signalé. Des cas de LEMP ont été signalés durant l'utilisation post-commercialisation chez des patients présentant d'autres facteurs de risque, spécifiquement en cas de traitement antérieur par des produits contre la SEP associés à la LEMP. Une surveillance IRM à la recherche de signes pouvant correspondre à une LEMP peut être utile, y compris avant l'instauration du traitement par Lemtrada. Toute observation suspecte doit donner lieu à des examens

plus poussés afin de permettre, le cas échéant, un diagnostic précoce de la LEMP.

Ces mesures ont été intégrées à la mise à jour de l'information produit de Lemtrada. Le matériel éducatif en relation avec le Plan de Gestion des Risques sera également mis à jour.

Annnonce des effets indésirables

Les professionnels de santé sont encouragés à signaler tout effet indésirable survenant chez des patients traités par Lemtrada.

Pour le signalement de tout effet indésirable d'un médicament (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser le système électronique EIViS, qui est l'outil de déclaration d'effets indésirables. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sur le site internet: www.swissmedic.ch

Contact

sanofi-aventis (suisse) sa
Tél. +41 79 662 59 73
E-mail: corinne.sidler@sanofi.com